



(11) EP 2 147 915 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN(43) Date de publication:
27.01.2010 Bulletin 2010/04(51) Int Cl.:
C07D 285/28 (2006.01) A61K 31/549 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)(21) Numéro de dépôt: **09290547.0**(22) Date de dépôt: **08.07.2009**

(84) Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL
PT RO SE SI SK SM TR
 Etats d'extension désignés:
AL BA RS

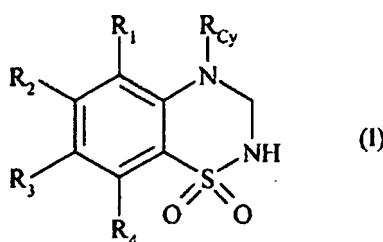
(30) Priorité: **09.07.2008 FR 0803898**(71) Demandeur: **Les Laboratoires Servier**
92284 Suresnes Cedex (FR)

(72) Inventeurs:

- **Francotte, Pierre**
4430 Ans (BE)
- **De Tullio, Pascal**
4020 Liege (BE)
- **Pirotte, Bernard**
4680 Oupeye (BE)
- **Danober, Laurence**
78360 Montesson (FR)
- **Lestage, Pierre**
78170 La Celle Saint Cloud (FR)
- **Caignard, Daniel-Henri**
95000 Boisemont (FR)

(54) **Nouveaux dérivés de benzothiadiazines cycloalkylées, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent**

(57) Composés de formule (I) :



dans laquelle :

R_{Cy} représente un groupement cycloalkyle ou un groupement cycloalkylalkyle non-substitué ou substitué et R₁-R₄ sont tels que définis dans la description ainsi que leur utilisation pour la fabrication de médicaments utiles comme modulateurs du récepteur AMPA.

Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux dérivés de benzothiadiazines cycloalkylées, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant que modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA.

[0002] Il est désormais reconnu que les aminoacides excitateurs et tout particulièrement le glutamate, jouent un rôle crucial dans les processus physiologiques de plasticité neuronale et dans les mécanismes sous-tendant l'apprentissage et la mémoire. Des études pathophysiologiques ont indiqué clairement qu'un déficit de la neurotransmission glutamatergique est associé étroitement avec le développement de la maladie d'Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1992, 16, 13-24 ; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

[0003] Par ailleurs, certains travaux ont démontré durant les dernières années l'existence de sous-types réceptoriels aux aminoacides excitateurs et de leurs interactions fonctionnelles (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

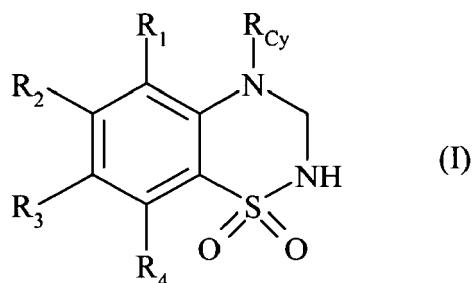
[0004] Parmi ces récepteurs, le récepteur à l'AMPA (" α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid") apparaît être le plus impliqué dans les phénomènes d'excitabilité neuronale physiologique et notamment dans ceux impliqués dans les processus de mémorisation. Pour exemple, l'apprentissage a été montré comme étant associé à l'augmentation de la liaison de l'AMPA à son récepteur dans l'hippocampe, l'une des zones cérébrales essentielles aux processus mnémocognitifs. De même, les agents nootropes tels que l'aniracetam ont été décrits comme modulant positivement les récepteurs AMPA des cellules neuronales (J. Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

[0005] Dans la littérature, des composés de structure benzamide ont été décrits pour posséder ce même mécanisme d'action et pour améliorer les performances mnésiques (Synapse, 1993, 15, 326-329). Le composé BA 74, en particulier, est le plus actif parmi ces nouveaux agents pharmacologiques.

[0006] Enfin, le brevet EP 692 484 décrit un dérivé de benzothiadiazine possédant une activité facilitatrice sur le courant AMPA et la demande de brevet WO 99/42456 décrit, entre autres, certains dérivés de benzothiadiazine en tant que modulateurs des récepteurs AMPA.

[0007] Les dérivés de benzothiadiazine, objets de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent, de manière surprenante, des activités pharmacologiques pour le récepteur AMPA nettement supérieures à celles des composés de structures proches décrits dans l'Art Antérieur.

[0008] Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

45 > R_{Cy} représente :

■ un groupement cycloalkyle (C₃-C₈) non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; et amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;

50 ■ ou un groupement cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur la partie cyclique par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; et amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;

55 > R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement nitro ; cyano ; hydroxy ; thio ; alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou

plusieurs atomes d'halogène ; cyanoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; hydroxyalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; aryloxycarbonyle ; acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou par un groupement acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; arylaminocarbonyle ; ou alkylsulfonylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ;

leurs énantiomères et leurs diastéréoisomères lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

[0009] On entend par « aryle », le groupement phényle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; et amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

[0010] Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

[0011] Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine.

[0012] Les groupements R_{Cy} préférés sont les groupements cycloalkyles (C_3-C_8), et plus particulièrement le groupement cyclopropyle. De manière avantageuse, le groupement cyclopropyle peut être substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et, plus particulièrement, le groupement méthyle.

[0013] Les groupements R_{Cy} préférés sont les groupements cycloalkyle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement cyclopropylméthyle.

[0014] Le groupement R_1 représente préférentiellement un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, et plus particulièrement l'atome de fluor.

Le groupement R_2 représente préférentiellement un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène, et plus particulièrement l'atome de fluor, de chlore ou de brome ; le groupement cyano ; le groupement carboxy ; ou le groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement méthyle.

Le groupement R_3 représente préférentiellement un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène, et plus particulièrement l'atome de fluor, de chlore ou de brome ; le groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement méthyle.

Le groupement R_4 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, et plus particulièrement l'atome de fluor, de chlore ou de brome.

[0015] Sont plus particulièrement préférés les composés pour lesquels deux des groupements R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 situés sur le noyau benzénique représentent un atome d'hydrogène, tandis que les deux autres substituants, identiques ou différents, représentent un groupement distinct d'un atome d'hydrogène, choisi préférentiellement parmi les atomes d'halogène, tels que l'atome de fluor, de chlore ou de brome.

[0016] De manière avantageuse, sont plus particulièrement préférés les composés pour lesquels R_{Cy} représente un groupement cyclopropyle et, deux des groupements R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 situés sur le noyau benzénique représentent un atome d'hydrogène, tandis que les deux autres substituants, identiques ou différents, représentent un atome d'halogène, tels que l'atome de fluor, de chlore ou de brome.

[0017] Les composés préférés selon l'invention sont :

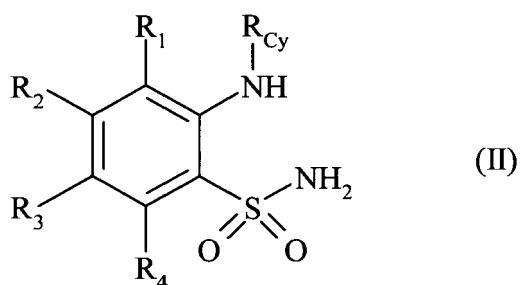
- le 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 6-fluoro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;

- le 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 6-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- 5 • le 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-iodo-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 6,7-dichloro-4-(1-méthyl)cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropylméthyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- 10 • le 6-carboxy-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
- et le 7-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde.

15 [0018] Les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

[0019] L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) à partir du composé de formule (II) :

20



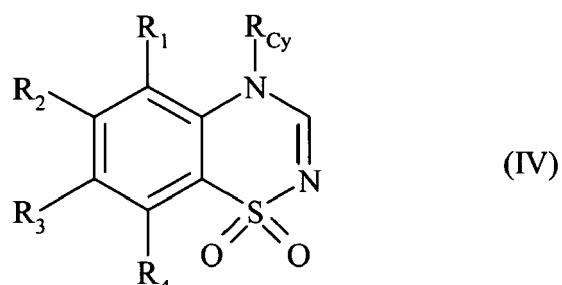
dans laquelle R_{Cy} , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I),
que l'on cyclise en présence d'un composé de formule (III) :

35



dans laquelle R_5 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
pour conduire au composé de formule (IV) :

40



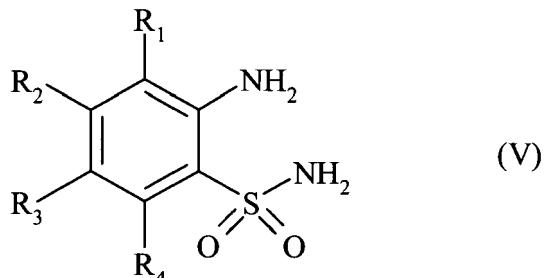
dans laquelle R_{Cy} , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,
que l'on met en réaction avec un agent réducteur, pour conduire au composé de formule (I),
55 une variante dans la préparation des composés de formule (I) consistant, après réalisation de l'étape de réduction du composé de formule (IV), en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps, les substituants du noyau benzénique,
composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme,

si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

[0020] La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (V) :

5

10

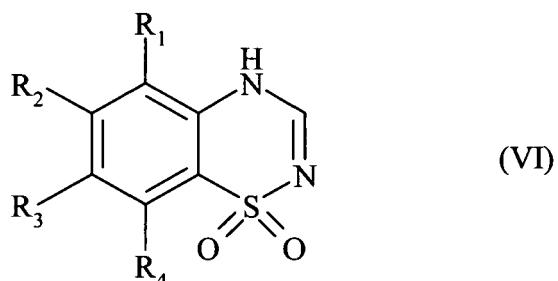


15

20 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,
que l'on cyclise en présence d'un composé de formule (III) pour conduire au composé de formule (VI) :

25

30



35

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,
que l'on met en réaction avec un composé de formule (VII) :

40



45

dans laquelle R_{Cy} est tel que défini précédemment et Y représente un groupement partant choisi parmi les atomes d'iode, de brome et les groupements tosylate, mésylate et triflate pour conduire au composé de formule (IV),
que l'on met en réaction avec un agent réducteur, pour conduire au composé de formule (I),
une variante dans la préparation des composés de formule (I) consistant, après réalisation de l'étape de réduction du
composé de formule (IV), en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps,
les substituants du noyau benzénique,
composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme,
si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

50

[0021] Les composés de formule (II) et de formule (V) sont aisément accessibles à l'homme du métier par des réactions de chimie classiques ou décrites dans la littérature.

[0022] Les composés de formule (IV) sont nouveaux et font également partie de l'invention à titre d'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

55

[0023] Les composés de formule (I) selon l'invention présentent des propriétés activatrices des récepteurs AMPA qui les rendent utiles dans le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurodégénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la maladie de Korsakoff, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux démences frontales et sous-corticales, aux séquelles de l'ischémie et aux

séquelles de l'épilepsie.

[0024] L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, et les suspensions buvables.

[0025] La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,01 à 1000 mg par jour en une ou plusieurs prises.

[0026] Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

[0027] Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

[0028] Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

15 EXEMPLE 1 : 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4,5-dichloro-2-fluorobenzènesulfonamide

[0029] Dans un ballon de 500 mL, une portion d'acide acétique glacial (30 mL) est saturée pendant 30 minutes par un courant d'anhydride sulfureux gazeux. A cette solution est ajoutée une solution de chlorure cuivrique (1,5 g) dans l'eau (10 mL) (suspension A). La 4,5-dichloro-2-fluoroaniline (5 g) est dissoute dans un mélange d'acide acétique glacial (30 mL) et d'acide chlorhydrique concentré (15 mL). Cette solution est refroidie à -5 °C sur bain de glace et de sel. Ensuite, une solution de nitrite sodique (2,5 g) dans l'eau (10 mL) est ajoutée goutte à goutte sous agitation constante. Cette mixture est ajoutée lentement à la suspension A et est maintenue sous agitation sur bain de glace pendant 15 minutes. La mixture est ensuite versée sur un mélange d'eau (200 mL) et d'éther (200 mL). La phase éthérée est décantée et lavée à l'eau (100 mL). La phase organique est concentrée à siccité par distillation sous pression réduite et le résidu est redissous dans le dioxane (25 mL). Cette solution est versée lentement sous agitation dans un mélange d'ammoniaque concentré (25 mL) et d'eau (10 mL) refroidi sur bain de glace. Après 30 minutes, la solution est évaporée à siccité par distillation sous pression réduite et le résidu obtenu est solubilisé dans le méthanol. La solution méthanolique est traitée au charbon adsorbant, filtrée et le filtrat évaporé à siccité. Le résidu est recristallisé dans un mélange méthanol-eau.

Point de fusion : 144-145 °C

Stade B : 4,5-dichloro-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

[0030] La solution de 4,5-dichloro-2-fluorobenzènesulfonamide (3 g) dans le dioxane (30 mL) additionné de la cyclopropylamine (3 mL) est chauffée à 100-110°C en enceinte hermétique pendant 24 heures. Le solvant et l'excès d'amine sont éliminés par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans le méthanol (20 mL). La solution méthanolique est refroidie sur bain de glace et additionnée d'eau (60 mL). Le précipité obtenu (produit du titre) est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. Il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

Stade C : 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0031] Dans un ballon, le mélange de 4,5-dichloro-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide de l'étape précédente (2,5 g) et d'orthoformiate d'éthyle (25 mL) est chauffé en vase ouvert à 150 °C pendant 1 heure. La suspension obtenue est refroidie sur bain de glace et l'insoluble est recueilli par filtration, lavé à l'éther et séché. Le solide est redissous dans un mélange d'acétone et de méthanol à chaud et la solution chaude est traitée au charbon absorbant puis filtrée et concentrée à siccité. Le résidu est recristallisé dans le méthanol.

Point de fusion : 260-262 °C

Stade D : 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0032] La solution de 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde de l'étape précédente (1,9 g) dans l'isopropanol (50 mL) est additionnée de NaBH₄ (1 g) finement broyé, puis chauffée pendant 5-10 minutes à 50-55 °C. Le solvant est éliminé par évaporation sous dépression. Le résidu est repris par de l'eau (50 mL) et amené à pH acide par addition de HCl 6 N. Le produit du titre est extrait par le dichlorométhane (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le filtrat est évaporé à siccité et le résidu obtenu est recristallisé dans le méthanol/eau 1/1 (60 mL).

Point de fusion : 174-176 °C

EXEMPLE 2 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

5 Stade A : 2-fluoro-5-méthylbenzènesulfonamide

[0033] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoro-5-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 118-120 °C

10 Stade B : 2-cyclopropylamino-5-méthylbenzènesulfonamide

[0034] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 72 heures) dans le stade B de l'Exemple 1.

15 Stade C : 4-cyclopropyl-7-méthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0035] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

20 Point de fusion : 192-195 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0036] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

25 Point de fusion : 144-145 °C

EXEMPLE 3 : 6-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30 Stade A : 4-chloro-2,5-difluorobenzènesulfonamide

[0037] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-chloro-2,5-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 154-157 °C

35 Stade B : 4-chloro-2-cyclopropylamino-5 fluorobenzènesulfonamide

[0038] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

40 Stade C : 6-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0039] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 2 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 205-206 °C

45 Stade D : 6-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0040] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 170-171 °C

50 **EXEMPLE 4 : 4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 2,5-difluorobenzènesulfonamide

55 [0041] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,5-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 135-137 °C

Stade B : 2-cyclopropylamino-5-fluorobenzènesulfonamide

[0042] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 96 heures) dans le stade B de l'Exemple 1.

5

Stade C : 4-cyclopropyl-7-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0043] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

10 Point de fusion : 170-172 °CStade D : 4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0044] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

15 Point de fusion : 163-164 °C**EXEMPLE 5 : 7-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 5-chloro-2-fluorobenzènesulfonamide

20

[0045] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 135-136 °C25 Stade B : 5-chloro-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

[0046] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 7-chloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30

[0047] Dans un autoclave scellé, le mélange de 2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide de l'étape précédente (2,5 g) et d'orthoformate d'éthyle (25 mL) est chauffé à 150 °C pendant 96 heures. La mixture est refroidie sur bain de glace et l'insoluble est recueilli par filtration, lavé à l'éther et séché. Le solide est redissous dans un mélange d'acétone et de méthanol à chaud et la solution chaude est traitée au charbon absorbant puis filtrée et concentrée à siccité. Le résidu est recristallisé dans le méthanol.

35 Point de fusion : 229-231 °CStade D : 7-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40

[0048] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 159-161 °C**EXEMPLE 6 : 4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

45

Stade A : 2,4-difluorobenzènesulfonamide

[0049] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,4-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 155-157 °C

50

Stade B : 2-cyclopropylamino-4-fluorobenzènesulfonamide

[0050] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

55

Stade C : 4-cyclopropyl-6-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0051] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 10 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 199-202 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 5 [0052] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.
Point de fusion : 164-165 °C

EXEMPLE 7 : 6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

10 Stade A : 4-chloro-2-fluorobenzènesulfonamide

[0053] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 104-106 °C

- 15 [0054] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.
Stade B : 4-chloro-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

20 [0055] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 1.
Point de fusion : 239-242 °C

- 25 [0056] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.
Point de fusion : 174-176 °C
Stade D : 6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 30 [0057] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoro-5-trifluorométhylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.
Point de fusion : 128-130 °C

- 35 [0058] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.
Stade C : 4-cyclopropyl-7-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 40 [0059] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.
Point de fusion : 160-162 °C
Stade D : 4-cyclopropyl-7-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 45 [0060] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.
Point de fusion : 155-157 °C

- 50 [0061] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.
Stade A : 2-fluorobenzènesulfonamide

55 [0062] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.
Stade B : 2-cyclopropylamino-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide

Point de fusion : 160-162 °C

Stade B : 2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

5 [0062] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 96 heures) dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

10 [0063] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 5 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 191-194 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

15 [0064] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 165-166 °C

EXEMPLE 10 : 7-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20 Stade A : 5-cyano-2-fluorobenzènesulfonamide

[0065] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-cyano-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

25 Point de fusion : 195-196 °C

Stade B : 5-cyano-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

30 [0066] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 7-cyano-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35 [0067] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 268-270 °C

Stade D : 7-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40 [0068] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 259-261 °C

EXEMPLE 11 : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

45 Stade A : 4-bromo-2-fluoro-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide

[0069] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-2-fluoro-5-trifluorométhylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Stade B : 4-bromo-2-cyclopropylamino-5-trifluorométhylbenzènesulfonamide

50 [0070] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-trifluorométhyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55 [0071] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 204-206 °C

Stade D : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0072] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 186-189 °C

5 **EXEMPLE 12 : 6-bromo-5-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 4-bromo-3-chloro-2-fluorobenzènesulfonamide

10 [0073] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-3-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Stade B : 4-bromo-3-chloro-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

15 [0074] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 6-bromo-5-chloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20 [0075] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 199-201 °C

Stade D : 6-bromo-5-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

25 [0076] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 128-131 °C

EXEMPLE 13 : 4-cyclopropyl-5-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30 Stade A : 2-fluoro-3-trifluorométhylbenzènesulfonamide

[0077] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoro-3-trifluorométhylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 112-114 °C

35 Stade B : 2-cyclopropylamino-3-trifluorométhylbenzènesulfonamide

[0078] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

40 Stade C : 4-cyclopropyl-5-trifluorométhyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0079] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 5 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 180-182 °C

45 Stade D : 4-cyclopropyl-5-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0080] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 165-167 °C

50 **EXEMPLE 14 : 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 2-chloro-4,6-difluorobenzènesulfonamide

55 [0081] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-chloro-4,6-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 116-120 °C

Stade B : 2-chloro-6-cyclopropylamino-4-fluorobenzènesulfonamide

[0082] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

5 Stade C : 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0083] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

10 Point de fusion : 252-255 °C

15 Stade D : 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0084] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

20 Point de fusion : 190-192 °C

15 **EXEMPLE 15 : 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 2-chloro-6-fluoro-3-méthylbenzènesulfonamide

20 [0085] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-chloro-6-fluoro-3-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

25 Stade B : 2-chloro-6-cyclopropylamino-3-méthylbenzènesulfonamide

[0086] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

30 Stade C : 8-chloro-4-cyclopropyl-7-méthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0087] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

35 Point de fusion : 218-223 °C

Stade D : 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40 [0088] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 230-232 °C

45 **EXEMPLE 16 : 6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

40 Stade A : 4-cyano-2-fluorobenzènesulfonamide

[0089] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-cyano-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

45 Point de fusion : 149-152 °C

50 Stade B : 4-cyano-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

[0090] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

55 Stade C : 6-cyano-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0091] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

55 Point de fusion : 273-276 °C

Stade D : 6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0092] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 178-180 °C

EXEMPLE 17 : 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

5 Stade A : 2-bromo-4,6-difluorobenzènesulfonamide

[0093] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-bromo-4,6-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

10 Point de fusion : 122-124 °C

15 Stade B : 2-bromo-6-cyclopropylamino-4-fluorobenzènesulfonamide

[0094] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

20 Stade C : 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0095] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

25 Point de fusion : 270-273 °C

30 Stade D : 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0096] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

35 Point de fusion : 197-199 °C

EXEMPLE 18 : 4-cyclopropyl-8-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2-fluoro-6-trifluorométhylbenzènesulfonamide

30 [0097] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoro-6-trifluorométhylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

35 Point de fusion : 114-118 °C

Stade B : 2-cyclopropylamino-6-trifluorométhylbenzènesulfonamide

40 [0098] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-8-trifluorométhyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

45 [0099] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 10 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

50 Point de fusion : 195-197 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-8-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

45 [0100] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

55 Point de fusion : 239-241 °C

EXEMPLE 19 : 5-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

50 Stade A : 3-chloro-2-fluorobenzènesulfonamide

[0101] Le produit attendu est obtenu à partir de la 3-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

55 Point de fusion : 149-153 °C

Stade B : 3-chloro-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

[0102] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

5 Stade C : 5-chloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0103] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

10 Point de fusion : 159-160 °C

15 Stade D : 5-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0104] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

20 Point de fusion : 142-143 °C

15 **EXEMPLE 20 : 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 2-bromo-4-chloro-6-fluorobenzènesulfonamide

20 [0105] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-bromo-4-chloro-6-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

25 Point de fusion : 122-126 °C

Stade B : 2-bromo-4-chloro-6-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

25 [0106] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30 [0107] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Stade D : 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35 [0108] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 177-180 °C

40 **EXEMPLE 21 : 4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 2,3-difluorobenzènesulfonamide

45 [0109] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,3-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 151-153 °C

50 Stade B : 2-cyclopropylamino-3-fluorobenzènesulfonamide

[0110] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

55 Stade C : 4-cyclopropyl-5-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0111] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 48 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 151-152 °C

55 Stade D : 4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0112] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion 161-163 °C

EXEMPLE 22 : 6-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

5 Stade A : 4-bromo-2-fluoro-5-méthylbenzènesulfonamide

[0113] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-2-fluoro-5-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 124-125 °C

10 Stade B : 4-bromo-2-cyclopropylamino-5-méthylbenzènesulfonamide

[0114] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

15 Stade C : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-méthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0115] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 219-220 °C

20 Stade D : 6-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0116] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 199-200 °C

25 **EXEMPLE 23 : 5,6-dichloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 3,4-dichloro-2-fluorobenzènesulfonamide

30 [0117] Le produit attendu est obtenu à partir de la 3,4-dichloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Stade B : 3,4-dichloro-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

35 [0118] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 5,6-dichloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40 [0119] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 2 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 183-185 °C

Stade D : 5,6-dichloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

45 [0120] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 132-133 °C

EXEMPLE 24 : 8-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

50 Stade A : 2-bromo-6-fluorobenzènesulfonamide

[0121] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-bromo-6-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 185-187 °C

55 Stade B : 2-bromo-6-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

[0122] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 8-bromo-4-cyclopropyl-4H-1, 2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0123] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 1,5 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

5

Stade D : 8-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0124] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 189-191 °C

10

EXEMPLE 25 : 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2,3,5-trifluorobenzènesulfonamide

[0125] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,3,5-trifluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 115-117 °C

15

Stade B : 2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzènesulfonamide

20

[0126] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 40 heures) dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

25

[0127] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 160-163 °C

30

Stade D : 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0128] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 149-151 °C

35

EXEMPLE 26 : 4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-6-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2,3-difluoro-4-méthylbenzènesulfonamide

[0129] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,3-difluoro-4-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 171-173 °C

40

Stade B : 2-cyclopropylamino-3-fluoro-4-méthylbenzènesulfonamide

45

[0130] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-5-fluoro-6-méthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0131] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 189-192 °C

50

Stade D : 4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-6-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55

[0132] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 135-138 °C

EXEMPLE 27 : 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2-chloro-3,6-difluorobenzènesulfonamide

- 5 [0133] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-chloro-3,6-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 175-178 °C

Stade B : 2-chloro-6-cyclopropylamino-3-fluorobenzènesulfonamide

- 10 [0134] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 15 [0135] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 260-263 °C

Stade D : 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 20 [0136] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 198-200 °C

EXEMPLE 28 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-iodo-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

25 Stade A : 2-fluoro-4-iodobenzènesulfonamide

- 30 [0137] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoro-4-idoaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

35 Stade B : 2-cyclopropylamino-4-iodobenzènesulfonamide

- [0138] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

40 Stade C : 4-cyclopropyl-6-iodo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 45 [0139] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 304-307 °C

50 Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-iodo-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- [0140] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 183-185 °C

EXEMPLE 29 : 4-cyclopropyl-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2-cyclopropylamino-6 fluorobenzènesulfonamide

- 55 [0141] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,6-difluorobenzènesulfonamide commerciale selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade B : 4-cyclopropyl-8-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- [0142] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures) dans le stade C de l'Exemple 5.

Point de fusion : 156-157 °C

Stade C : 4-cyclopropyl-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0143] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 177-179 °C

5

EXEMPLE 30 : 6,8-dibromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2,4-dibromo-6-fluorobenzènesulfonamide

10 [0144] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,4-dibromo-6-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 153-157 °C

15

Stade B : 2,4-dibromo-6-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

15

[0145] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 6,8-dibromo-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20

[0146] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 254-256 °C

25

Stade D : 6,8-dibromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

25

[0147] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 203-205 °C

30

EXEMPLE 31 : 5-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30

Stade A : 3-chloro-2,4-difluorobenzènesulfonamide

35

[0148] Le produit attendu est obtenu à partir de la 3-chloro-2,4-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 128-132 °C

35

Stade B : 3-chloro-2-cyclopropylamino-4-fluorobenzènesulfonamide

40

[0149] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

40

Stade C : 5-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-bioxyde

45

[0150] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 2 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 147-148 °C

45

Stade D : 5-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

50

[0151] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 141-143 °C

50

EXEMPLE 32 : 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55

Stade A : 2-chloro-6-fluorobenzènesulfonamide

55

[0152] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-chloro-6-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 187-190 °C

Stade B : 2-chloro-6-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

[0153] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

5 Stade C : 8-chloro-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0154] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 2 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

10 Point de fusion : 207-209 °C

15 Stade D : 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0155] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

20 Point de fusion : 182-184 °C

15 **EXEMPLE 33 : 6-bromo-4-cyclopropyl-8-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 4-bromo-2-fluoro-6-trifluorométhylbenzènesulfonamide

20 [0156] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-2-fluoro-6-trifluorométhylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

25 Point de fusion : 133-135 °C

Stade B : 4-bromo-2-cyclopropylamino-6-trifluorométhylbenzènesulfonamide

25 [0157] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 6-bromo-4-cyclopropyl-8-trifluorométhyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30 [0158] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 6 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

35 Point de fusion : 253-254 °C

Stade D : 6-bromo-4-cyclopropyl-8-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35 [0159] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 200-201 °C

40 **EXEMPLE 34 : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

Stade A : 4-bromo-2,5-difluorobenzènesulfonamide

45 [0160] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-2,5-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

45 Point de fusion : 159-163 °C

Stade B : 4-bromo-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzènesulfonamide

50 [0161] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55 [0162] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

55 Point de fusion : 218-219 °C

Stade D : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0163] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 163-165 °C

5

EXEMPLE 35 : 6-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4-bromo-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

10 [0164] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-2-fluorobenzènesulfonamide commerciale selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade B : 6-bromo-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

15 [0165] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 268-271 °C

20

Stade C : 6-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0166] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 180-181 °C

25

EXEMPLE 36 : 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-5-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 6-chloro-2-fluoro-3-méthylbenzènesulfonamide

30 [0167] Le produit attendu est obtenu à partir de la 6-chloro-2-fluoro-3-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 174-176 °C

Stade B : 6-chloro-2-cyclopropylamino-3-méthylbenzènesulfonamide

35 [0168] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 48 heures) dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 8-chloro-4-cyclopropyl-5-méthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40

[0169] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 1.

Stade D : 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-5-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

45

[0170] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 215-217 °C

EXEMPLE 37 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2-fluoro-4-méthylbenzènesulfonamide

50 [0171] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoro-4-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 136-137 °C

55

Stade B : 2-cyclopropylamino-4-méthylbenzènesulfonamide

[0172] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures) dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-6-méthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0173] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 224-226 °C

5

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0174] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 157-158 °C

10

EXEMPLE 38 : 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2,4,6-trifluorobenzènesulfonamide

15 [0175] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,4,6-trifluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 102-106 °C

20

Stade B : 2-cyclopropylamino-4,6-difluorobenzènesulfonamide

[0176] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

25 [0177] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 167-168 °C

30

Stade D : 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0178] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 161-164 °C

35

EXEMPLE 39 : 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2,3,4-trifluorobenzènesulfonamide

40 [0179] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,3,4-trifluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 111-114 °C

45

Stade B : 2-cyclopropylamino-3,4-difluorobenzènesulfonamide

[0180] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

50

Stade C : 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0181] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 6 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 182-184 °C

55

Stade D : 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0182] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 160-162 °C

EXEMPLE 40 : 7-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydeStade A : 5-bromo-2-fluorobenzènesulfonamide

5 [0183] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-bromo-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 149-151 °CStade B : 5-bromo-2-cyclopropylaminobenzènesulfonamide

10 [0184] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 7-bromo-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

15 [0185] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 5 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 242-244 °CStade D : 7-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20 [0186] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 178-179 °C**EXEMPLE 41 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-nitro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide

25 [0187] Une portion d'acide acétique glacial (160 mL) est saturé pendant 30 minutes par de l'anhydride sulfureux gazeux. A cette solution refroidie sur bain de glace est ajoutée sous agitation une solution aqueuse de CuCl₂ (7 g dans 20 mL) (suspension A).

30 [0188] La 2-chloro-5-nitroaniline (15 g) est dissoute dans un mélange d'acide acétique glacial (160 mL) et de HCl concentré (40 mL). A cette solution refroidie sur bain de glace et de sel (-5 °C) est ajoutée goutte à goutte et sous agitation une solution aqueuse de NaNO₂ (8 g dans 20 mL). Au terme de l'addition, cette solution est mélangée lentement sous agitation à la suspension A. Après 15 minutes d'agitation, la suspension est versée sur de la glace (400 g). Le précipité formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau et redissous immédiatement dans le dioxane (150 mL). La solution obtenue est ajoutée progressivement sous agitation à une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque (300 mL) préalablement refroidie sur bain de glace. Après 30 minutes d'agitation, le solvant organique et une partie de l'ammoniaque sont éliminés par évaporation sous dépression. La solution/suspension aqueuse obtenue est ajustée à pH neutre par addition de HCl 6 N. Le précipité formé est recueilli par filtration et lavé à l'eau. Il est mis en suspension dans de l'eau (200 mL) et additionné de NaOH 10 % jusqu'à pH clairement alcalin. La suspension est chauffée pour favoriser la dissolution du produit du titre. L'insoluble persistant est éliminé par filtration à chaud. Le filtrat refroidi est ajusté à pH neutre ou légèrement acide par addition de HCl 6 N. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé à l'eau et séché.

Point de fusion : 180-183 °CStade B : 2-cyclopropylamino-5-nitrobenzènesulfonamide

45 [0189] Dans une enceinte hermétique contenant un mélange de dioxane (70 mL) et de cyclopropylamine (3,5 mL) est introduit le 2-chloro-5-nitrobenzènesulfonamide (5 g) préparé lors de l'étape précédente. L'enceinte hermétique est placée à l'étuve à 100 °C pendant 24 heures. Après ce laps de temps, le solvant et le réactif sont éliminés par concentration sous dépression. Le résidu est repris par du méthanol (20 mL) et l'insoluble constitué du produit du titre est recueilli par filtration, lavé au méthanol et séché.

Stade C : 4-cyclopropyl-7-nitro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55 [0190] Dans un ballon, le mélange de 2-cyclopropylamino-5-nitrobenzènesulfonamide (5 g), issue de l'étape précédente, et d'orthoformate d'éthyle (50 mL) est chauffé en vase ouvert à 130 °C pendant 3 heures. La suspension obtenue est refroidie sur bain de glace et l'insoluble est recueilli par filtration, lavé à l'éther et séché.

Point de fusion : 233-235 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-nitro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0191] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 198-201 °C

5

EXEMPLE 42 : 7-acétamido-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 7-amino-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

10 [0192] Une solution de 4-cyclopropyl-7-nitro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde (5 g ; préparé lors du stade C de l'Exemple 41) dans l'éthanol (180 mL) est additionné de charbon palladié à 10 % (500 mg). La suspension est placée à l'hydrogénéateur sous 10 atmosphères de H₂ pendant 30 minutes à température ambiante. La suspension est concentrée à siccité sous dépression et le résidu est repris par de l'acétone bouillant (300 mL). L'insoluble est éliminé par filtration à chaud et lavé avec de l'acétone bouillant. Le filtrat est concentré à siccité et le résidu est recristallisé dans le méthanol.

15

Point de fusion : 283-285 °C

Stade B : 7-acétamido-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20 [0193] La solution de 7-amino-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé dans l'étape précédente (0,5 g) dans le dioxane (20 mL) est additionnée de chlorure d'acétyle (0,5 mL) et mise sous agitation à température ambiante pendant 16 heures. Après élimination du solvant par distillation sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau et le précipité de 7-acétamido-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. Il est engagé directement dans l'étape suivante afin d'obtenir le produit attendu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

25

Point de fusion : 230-232 °C

EXEMPLE 43 : 6,7-dichloro-4-cyclobutyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4,5-dichloro-2-cyclobutylaminobenzènesulfonamide

30

[0194] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4,5-dichloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclobutylamine lors de l'étape B.

Stade B : 6,7-dichloro-4-cyclobutyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35

[0195] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 238-240 °C

40

Stade C : 6,7-dichloro-4-cyclobutyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0196] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 161-163 °C

45

EXEMPLE 44 : 7-chloro-4-cyclobutyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4-cyclobutyl-7-nitro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

50

[0197] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-chloro-5-nitroaniline selon le procédé décrit dans les stades A, B et C de l'Exemple 41 avec l'addition de la cyclobutylamine lors de l'étape B.

Point de fusion : 229-232 °C

Stade B : 7-amino-4-cyclobutyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55

[0198] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 42.

Point de fusion : 278-280 °C

Stade C : 7-chloro-4-cyclobutyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0199] Une solution de CuSO₄.5H₂O (84 g) et de NaCl (22,5 g) dans l'eau (200 mL) est refroidie sur bain de glace et additionnée goutte à goutte d'une solution aqueuse de Na₂S₂O₅ (22,5 g dans 100 mL). Après 15 minutes d'agitation, le précipité de Cu₂Cl₂ est recueilli par filtration et lavé à l'eau.

[0200] Une solution de 7-amino-4-cyclobutyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé lors de l'étape précédente (3,48 g) dans le HCl 6 N (40 mL) est refroidie sur bain de glace, puis additionnée goutte à goutte d'une solution aqueuse de NaNO₂ (2 g dans 15 mL). La solution obtenue est ajoutée progressivement à la solution de Cu₂Cl₂ dans le HCl concentré (30 mL). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné d'eau (150 mL) et le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché.

Point de fusion : 229-231 °C

Stade D : 7-chloro-4-cyclobutyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0201] La solution de 7-chloro-4-cyclobutyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde issue de l'étape précédente (3 g) dans l'isopropanol (100 mL) est additionnée de NaBH₄ (2,5 g) finement broyé, puis chauffée pendant 10 minutes à 55 °C. Le solvant est éliminé par évaporation sous dépression. Le résidu est repris par de l'eau (100 mL) et amené à pH acide par addition de HCl 6 N. Le produit du titre est extrait par le chloroforme (3 x 50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le filtrat est évaporé à siccité et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (phase mobile : chloroforme). Le produit obtenu est recristallisé dans le méthanol.

Point de fusion : 162-164 °C

EXEMPLE 45 : 6-chloro-4-cyclobutyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydeStade A : 4-chloro-2-cyclobutylaminobenzènesulfonamide

[0202] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclobutylamine lors de l'étape B.

Stade B : 6-chloro-4-cyclobutyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0203] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 6 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 224-226 °C

Stade C : 6-chloro-4-cyclobutyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0204] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 183-185 °C

EXEMPLE 46 : 4-cyclobutyl-3,4-dihydro-7-nitro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0205] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-cyclobutyl-7-nitro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde (préparée lors du stade A de l'Exemple 44) selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 188-190 °C

EXEMPLE 47 : 6,7-dichloro-4-cyclopentyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydeStade A : 4,5-dichloro-2-cyclopentylaminobenzènesulfonamide

[0206] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4,5-dichloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclopentylamine lors de l'étape B.

Stade B : 6,7-dichloro-4-cyclopentyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0207] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 72 heures à 140 °C) dans le stade C de l'Exemple 5.

Point de fusion : 189-191 °C

Stade C : 6,7-dichloro-4-cyclopentyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0208] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 221-224 °C

5

EXEMPLE 48 : 7-chloro-4-cyclopentyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 5-chloro-2-cyclopentylaminobenzènesulfonamide

10 [0209] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclopentylamine lors de l'étape B.

Stade B : 7-chloro-4-cyclopentyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

15 [0210] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 96 heures) dans le stade C de l'Exemple 5.

Point de fusion : 218-220 °C

20

Stade C : 7-chloro-4-cyclopentyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0211] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 193-194 °C

25

EXEMPLE 49 : 6-chloro-4-cyclopentyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4-chloro-2-cyclopentylaminobenzènesulfonamide

30

[0212] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclopentylamine lors de l'étape B.

Stade B : 6-chloro-4-cyclopentyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35

[0213] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 5.

Point de fusion : 170-172 °C

Stade C : 6-chloro-4-cyclopentyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40

[0214] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 175-177 °C

45

EXEMPLE 50 : 6,7-dichloro-4-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4,5-dichloro-2-cyclohexylaminobenzènesulfonamide

50

[0215] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4,5-dichloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclohexylamine chauffée à 80 °C en enceinte hermétique pendant 72 heures lors de l'étape B.

Stade B : 6,7-dichloro-4-cyclohexyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55

[0216] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 72 heures à 140 °C) dans le stade C de l'Exemple 5.

Point de fusion : 219-222 °C

Stade C : 6,7-dichloro-4-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0217] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 207-209 °C

EXEMPLE 51 : 7-chloro-4-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 5-chloro-2-cyclohexylaminobenzènesulfonamide

- 5 [0218] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclohexylamine lors de l'étape B.

Stade B : 7-chloro-4-cyclohexyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 10 [0219] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 5 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 209-211 °C

Stade C : 7-chloro-4-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 15 [0220] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 233-235 °C

EXEMPLE 52 : 6-chloro-4-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4-chloro-2-cyclohexylaminobenzènesulfonamide

- 20 [0221] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclohexylamine lors de l'étape B.

- 25 [0222] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 48 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 189-191 °C

Stade C : 6-chloro-4-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 30 [0223] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 178-180 °C

EXEMPLE 53 : 6,7-dichloro-4-cycloheptyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4,5-dichloro-2-cycloheptylaminobenzènesulfonamide

- 40 [0224] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4,5-dichloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cycloheptylamine lors de l'étape B.

Stade B : 6,7-dichloro-4-cycloheptyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 45 [0225] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 72 heures à 140 °C) dans le stade C de l'Exemple 5.

Point de fusion : 222-224 °C

50 [0226] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 191-192 °C

EXEMPLE 54 : 7-chloro-4-cycloheptyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydeStade A : 5-chloro-2-cycloheptylaminobenzènesulfonamide

- 5 [0227] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cycloheptylamine lors de l'étape B.

Stade B : 7-chloro-4-cycloheptyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 10 [0228] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 241-243 °CStade C : 7-chloro-4-cycloheptyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 15 [0229] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 216-218 °C**EXEMPLE 55 : 6-chloro-4-cycloheptyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 4-chloro-2-cycloheptylaminobenzènesulfonamide

- 20 [0230] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cycloheptylamine lors de l'étape B.

- 25 [0231] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 72 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 209-211 °CStade C : 6-chloro-4-cycloheptyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 30 [0232] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 149-151 °C**EXEMPLE 56 : 6,7-dichloro-4-cyclooctyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 4,5-dichloro-2-cyclooctylaminobenzènesulfonamide

- 40 [0233] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4,5-dichloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclooctylamine chauffée à 80 °C en enceinte hermétique pendant 72 heures lors de l'étape B.

- 45 [0234] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 72 heures à 140 °C) dans le stade C de l'Exemple 5.

Point de fusion : 229-231 °C

- 50 [0235] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 154-155 °C

EXEMPLE 57 : 7-chloro-4-cyclooctyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydeStade A : 5-chloro-2-cyclooctylaminobenzènesulfonamide

- 5 [0236] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclooctylamine lors de l'étape B.

Stade B : 7-chloro-4-cyclooctyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 10 [0237] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 235-237 °CStade C : 7-chloro-4-cyclooctyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 15 [0238] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 184-186 °C**EXEMPLE 58 : 6-chloro-4-cyclooctyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 4-chloro-2-cyclooctylaminobenzènesulfonamide

- 20 [0239] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-chloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la cyclooctylamine lors de l'étape B.

- 25 [0240] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 48 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 209-211 °CStade C : 6-chloro-4-cyclooctyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 30 [0241] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 141-143 °C**EXEMPLE 59 : 6,7-dichloro-4-(1-méthyl)cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 4,5-dichloro-2-(1-méthyl)cyclopropylaminobenzènesulfonamide

- 40 [0242] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4,5-dichloro-2-fluoroaniline selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 1 avec l'addition de la (1-méthyl)cyclopropylamine lors de l'étape B.

Point de fusion : 130-132 °C

- 45 [0243] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 230-232 °C

- 50 [0244] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 162-163 °C

EXEMPLE 60 : 7-chloro-4-cyclopropylméthyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydeStade A : 7-chloro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

5 [0245] Le mélange de 2-amino-5-chlorobenzènesulfonamide (obtenu selon J. Chem. Soc. Perkin I, 1043-1047, 1979) et d'orthoformate d'éthyle (40 mL) est porté à ébullition pendant 30 minutes en vase ouvert. Le volume du milieu est réduit de moitié sous pression réduite. Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'éther et séché.

Point de fusion : 243-244 °C

10 Stade B : 7-chloro-4-cyclopropylméthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0246] La solution de 7-chloro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde (1 g) dans l'acétonitrile (40 mL) est additionnée de carbonate potassique (2,5 g) et de bromure de cyclopropylméthyle (0,7 mL) et le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par de l'eau (40 mL). L'insoluble 15 est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. Il est recristallisé dans le méthanol.

Point de fusion : 183-185 °CStade C : 7-chloro-4-cyclopropylméthyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20 [0247] La solution de 7-chloro-4-cyclopropylméthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde (0,7 g) dans l'isopropanol (50 mL) est additionnée de borohydrure sodique (0,2 g) et le mélange est chauffé à 50 °C pendant 5 minutes. Le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par de l'eau (30 mL). Le pH du milieu est ajusté à 5-6 par ajout d'acide chlorhydrique 6 N et la suspension est extraite trois fois par le chloroforme (30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par du méthanol (5 mL). A la solution méthanolique est ajoutée de l'eau (50 mL) et le précipité qui apparaît est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché.

Point de fusion : 106-109 °C**EXEMPLE 61 : 4-cyclopropylméthyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 7-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30 [0248] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-amino-5-fluorobenzènesulfonamide selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 60.

Point de fusion : 269-270 °CStade B : 4-cyclopropylméthyl-7-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40 [0249] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 60.

Point de fusion : 155-157 °CStade C : 4-cyclopropylméthyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

45 [0250] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 60.

Point de fusion : 102-105 °C**EXEMPLE 62 : 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**Stade A : 2,3,6-trifluorobenzènesulfonamide

50 [0251] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,3,6-trifluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 148-151 °C

55 Stade B : 2-cyclopropylamino-5,6-difluorobenzènesulfonamide

[0252] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0253] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 2 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

5 Point de fusion : 205-206 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0254] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

10 Point de fusion : 199-201 °C

EXAMPLE 63 : 6-cyano-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2,5-difluoro-4-sulfamoylbenzonitrile

15 [0255] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-cyano-2,5-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Stade B : 2-cyclopropylamino-2-fluoro-4-sulfamoylbenzonitrile

20 [0256] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 6-cyano-4-cyclopropyl-7 fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1, 1-dioxyde

25 [0257] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 24 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 205-207 °C

Stade D : 6-cyano-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30 [0258] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 208-210 °C

EXAMPLE 64 : 6-bromo-4-cyclopropyl-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35 Stade A : 4-bromo-2,6-difluorobenzènesulfonamide

[0259] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-2,6-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

40 Point de fusion : 142-146 °C

Stade B : 4-bromo-2-cyclopropylamino-6-fluorobenzènesulfonamide

[0260] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

45 Stade C : 6-bromo-4-cyclopropyl-8-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine -1,1-dioxyde

[0261] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 72 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

50 Point de fusion : 285-287 °C

Stade D : 6-bromo-4-cyclopropyl-8-fluoro-3, 4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0262] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

55 Point de fusion : 195-198 °C

EXEMPLE 65 : 6-bromo-4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4-bromo-2,3-difluorobenzènesulfonamide

- 5 [0263] Le produit attendu est obtenu à partir de la 4-bromo-2,3-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 155-157 °C

Stade B : 4-bromo-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzènesulfonamide

- 10 [0264] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 6-bromo-4-cyclopropyl-5-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 15 [0265] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 244-247 °C

Stade D : 6-bromo-4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 20 [0266] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 197-199 °C

EXEMPLE 66 : 7-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 5-bromo-2,4-difluorobenzènesulfonamide

- 25 [0267] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-bromo-2,4-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 109-111 °C

Stade B : 5-bromo-2-cyclopropylamino-4-fluorobenzènesulfonamide

- 30 [0268] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 7-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 35 [0269] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 4 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 228-231 °C

Stade D : 7-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 40 [0270] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 175-177 °C

EXEMPLE 67 : 4-cyclopropyl-5,7,8-trifluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzènesulfonamide

- 45 [0271] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2,3,5,6-tétrafluorobenzènesulfonamide commerciale selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade B : 4-cyclopropyl-5,7,8-trifluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 55 [0272] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 4 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 166-168 °C

Stade C : 4-cyclopropyl-5,7,8-trifluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0273] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 149-151 °C

5

EXEMPLE 68 : 7-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 5-chloro-2-cyclopropylamino-4-fluorobenzènesulfonamide

10 [0274] Le produit attendu est obtenu à partir de la 5-chloro-2,4-difluorobenzènesulfonamide commerciale selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade B : 7-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

15 [0275] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 5 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 217-219 °C

20

Stade C : 7-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0276] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 155-158 °C

25

EXEMPLE 69 : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4-fluoro-3-sulfamoylbenzamide

30 [0277] La solution d'acide 4-fluoro-3-sulfamoylbenzoïque (5,4 mmol) dans le chlorure de thionyle (10 mL) est portée à reflux pendant 4 heures. Le réactif est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est redissous dans le toluène sec (10 mL). Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite. Cette opération est renouvelée à deux reprises, puis le résidu est dissous dans le dioxane sec (10 mL) et additionné d'ammoniaque (6 mmol) et de pyridine (6 mmol). Après une heure, le solvant est éliminé sous dépression et le résidu est repris par le méthanol (5 mL), puis additionné d'eau (30 mL). Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché.

Point de fusion : 212-214 °C

35

Stade B : 4-cyclopropylamino-3-sulfamoylbenzamide

[0278] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

40

Stade C : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0279] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 278-281 °C

45

Stade D : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0280] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 269-271 °C

50

EXEMPLE 70 : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-N-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

Stade A : 4-fluoro-N-méthyl-3-sulfamoylbenzamide

55 [0281] Le produit attendu est obtenu en utilisant la méthylamine à la place de l'ammoniaque selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 69.

Point de fusion : 242-244 °C

Stade B : 4-cyclopropylamino-N-méthyl-3-sulfamoylbenzamide

[0282] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

5 Stade C : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-N-méthyl- 4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0283] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

10 Point de fusion : 300-305 °C

10 Stade D : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-N-méthyl- 2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-bioxyde

[0284] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

15 Point de fusion : 271-273 °C

EXEMPLE 71 : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-N,N-diméthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20 Stade A : 4-fluoro-N,N-diméthyl-3-sulfamoylbenzamide

[0285] Le produit attendu est obtenu en utilisant la diméthylamine à la place de l'ammoniaque selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 69.

25 Stade B : 4-cyclopropylamino-N,N-diméthyl-3-sulfamoylbenzamide

[0286] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

30 Stade C : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-N,N-diméthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1, 1-dioxyde

[0287] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

35 Point de fusion : 173-175 °C

35 Stade D : 7-aminocarbonyl-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-N,N-diméthyl- 2H-1,2,4-benzothiadiazine 1, 1-dioxyde

[0288] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

40 Point de fusion : 216-219 °C

EXEMPLE 72 : 8-bromo-6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40 Stade A : 3-bromo-5-fluoro-4-sulfamoylbenzonitrile

[0289] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-bromo-4-cyano-5-fluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

45 Stade B : 3-bromo-5-cyclopropylamino-4-sulfamoylbenzonitrile

[0290] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

50 Stade C : 8-bromo-6-cyano-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0291] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 3 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

55 Stade D : 8-bromo-6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0292] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

55 Point de fusion : 250-253 °C

EXEMPLE 73 : 7-amino-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0293] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1, à partir du 7-amino-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé au stade A de l'Exemple 42.

5 Point de fusion : 187-189 °C

EXEMPLE 74 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-nitro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

10 Stade A : 2-fluoro-4-nitrobenzènesulfonamide

[0294] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-fluoro-4-nitroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 41.

15 Point de fusion : 145-147 °C

15 Stade B : 2-cyclopropylamino-4-nitrobenzènesulfonamide

[0295] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 41.

20 Stade C : 4-cyclopropyl-6-nitro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0296] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 41.

25 Point de fusion : 254-257 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-nitro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0297] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

30 Point de fusion : 166-169 °C

EXEMPLE 75 : 6-acétamido-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35 Stade A : 6-amino-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0298] Le produit attendu est obtenu à partir du composé de l'Exemple 74 selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 42.

35 Point de fusion : 177-180 °C

Stade B : 6-acétamido-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0299] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 42.

40 Point de fusion : 265-267 °C

EXEMPLE 76 : 6-amino-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0300] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1, à partir du 6-amino-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde préparé au stade A de l'Exemple 75.

45 Point de fusion : 185-188 °C

EXEMPLE 77 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthoxycarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

50 Stade A : Acide 4-fluoro-3-sulfamoylbenzoïque

[0301] La suspension de 2-fluoro-5-méthylbenzènesulfonamide (5,3 mmol), obtenu à partir de la 2-fluoro-5-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1, dans l'eau (50 mL) est chauffée à 70 °C puis additionnée goutte à goutte de NaOH 10 % m/v jusqu'à dissolution complète du composé. Le permanganate de potassium (3 g) est ajouté par petites portions. Après 4 heures sous agitation, la suspension est éliminée par filtration à chaud et le filtrat est amené à pH 1 par addition de HCl 12 N. Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché pour donner le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

55 Point de fusion : 237-239 °C

Stade B : 4-cyclopropylamino-3-sulfamoylbenzoate de méthyle

[0302] Préparé à partir du composé obtenu dans l'étape précédente selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1, l'acide 4-cyclopropylamino-3-sulfamoylbenzoïque (3,9 mmol) est alors mis en solution dans l'acide sulfurique (0,5 mL) et le méthanol (10 mL) et le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures. Le solvant est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est mis en suspension dans l'eau (20 mL). Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché pour donner le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 158-161 °C

Stade C : 4-cyclopropyl-7-méthoxycarbonyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0303] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 4 h à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 192-195 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthoxycarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0304] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 178-180 °C

EXEMPLE 78 : 7-carboxy-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0305] La solution du composé de l'Exemple 77 (3,5 mmol) dans un mélange méthanol/eau 1/1 (100 mL) contenant du NaOH (0,5 g) est chauffée à 40 °C pendant 3 heures. Le méthanol est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite et la solution aqueuse résultante est ajustée à pH 2 par addition de HCl 6 N. Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché pour donner le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 263-265 °C

EXEMPLE 79 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-phénoxy carbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0306] Le *N,N*-carbonyldiimidazole (0,6 g) est additionné dans une solution du composé de l'Exemple 78 (3,5 mmol) dans le DMF (7 mL). Au bout de 1 heure d'agitation à température ambiante, le phénol (0,5 g) et le DBU (0,5 mL) sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau (40 mL) est ajoutée et le milieu est extrait trois fois par de l'acétate d'éthyle (30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre et filtrées. Le filtrat est évaporé à siccité et le résidu est redissous dans le méthanol (5 mL). La solution est additionnée d'eau (50 mL) et le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché pour donner le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 160-162 °C

EXEMPLE 80 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-méthoxycarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydeStade A : 3-fluoro-4-sulfamoylbenzoate de méthyle

[0307] Une solution d'acide 3-fluoro-4-sulfamoylbenzoïque (4,5 mmol), obtenu en 2 étapes à partir de la 2-fluoro-4-méthylaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 77, et d'acide sulfurique (0,5 mL) dans le méthanol (10 mL) est chauffée à reflux pendant 1 heure. Le solvant est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est mis en suspension dans l'eau (20 mL). Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché pour donner le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 153-156 °C

Stade B : 3-cyclopropylamino-4-sulfamoylbenzoate de méthyle

[0308] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-6-méthoxycarbonyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0309] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 4 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 191-194 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-méthoxycarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 5 [0310] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.
Point de fusion : 162-164 °C

EXEMPLE 81 : 6-carboxy-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 10 [0311] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 78, en utilisant comme produit de départ le composé de l'Exemple 80 à la place du composé de l'Exemple 77.

Point de fusion : 243-245 °C

EXEMPLE 82 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-phénylaminocarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 15 Stade A : 4-fluoro-N-phényl-3-sulfamoylbenzamide

[0312] Le produit attendu est obtenu en 4 étapes à partir du 4-fluoro-3-nitrotoluène.

Le 4-fluoro-3-nitrotoluène (6,5 mmol) est ajouté par petites portions à une solution de bichromate potassique (4 g) dans l'acide acétique glacial (10 mL). Après 15 minutes d'agitation, l'acide sulfurique (4 mL) est ajouté et la solution est portée à reflux pendant 2 heures. Le milieu est ensuite refroidi puis additionné d'eau (100 mL) et extrait par l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ anhydre et évaporées. Le résidu est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/hexane (1/1) est engagé dans l'étape suivante.

La solution d'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque (5,4 mmol) dans le chlorure de thionyle (10 mL) est portée à reflux pendant 4 heures. Après évaporation du solvant sous dépression, le résidu est redissous dans le toluène sec (10 mL) et la solution est évaporée à siccité. Cette opération est répétée à deux reprises. Le résidu est dissous dans le dioxane sec (10 mL) et la solution est additionnée d'aniline (6 mmol) et de pyridine (6 mmol). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le solvant est éliminé sous dépression et le résidu est dissous dans le méthanol (5 mL). Cette solution est additionnée d'eau (30 mL) et le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché pour être engagé dans l'étape suivante.

La suspension de 4-fluoro-3-nitro-N-phénylbenzamide (4 mmol) dans un mélange éthanol/eau 2/1 (30 mL) est portée à reflux puis additionnée de chlorure ammonique (0,5 g) et de poudre de fer (2 g). Après 15 minutes, la suspension est filtrée à chaud et l'insoluble est rincé à l'aide d'éthanol chaud (50 mL). Le filtrat est traité au charbon adsorbant et filtré. L'éthanol du filtrat est éliminé par distillation sous dépression. Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. Le produit ainsi obtenu est mis en réaction selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1 pour donner le produit du titre.

Point de fusion : 219-221 °C

Stade B : 4-cyclopropylamino-N-phényl- 3-sulfamoylbenzamide

- 40 [0313] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-7-phénylaminocarbonyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 45 [0314] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 4 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 293-296 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-phénylaminocarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 50 [0315] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 268-270 °C

EXEMPLE 83 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-phénylaminocarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

- 55 Stade A : 3-fluoro-N-phényl- 4-sulfamoylbenzamide

- [0316] Le produit attendu est obtenu à partir du 3-fluoro-4-nitrotoluène selon le procédé décrit dans le stade A de

l'Exemple 82.

Point de fusion : 250-252 °C

Stade B : 3-cyclopropylamino-N-phényl- 4-sulfamoylbenzamide

5

[0317] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

Stade C : 4-cyclopropyl-6-phénylaminocarbonyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

10 [0318] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 4 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 278-281 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-phénylaminocarbonyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

15

[0319] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 232-234 °C

EXEMPLE 84 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthoxy-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

20

Stade A : 2-cyclopropylamino-5-méthoxybenzènesulfonamide

[0320] La solution de 2-amino-5-méthoxybenzènesulfonamide (4,9 mmol) dans le méthanol (20 mL) est additionnée de (1-éthoxycyclopropyloxy)triméthylsilane (4 mL) et d'acide acétique glacial (4 mL) puis portée à reflux pendant 18 heures. Le milieu est ensuite évaporé à siccité sous dépression. L'huile obtenue est reprise par de l'eau (30 mL) et extraite au chloroforme (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄ anhydre. Après filtration, le filtrat est évaporé à siccité et l'huile résiduelle est mis en solution dans le THF (50 mL). Le borohydrure de sodium (2 g) et l'éthérate de trifluorure de bore (2 mL) sont ajoutés puis le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. Le solvant est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est repris par de l'eau (30 mL), ajusté à pH légèrement acide par ajout de HCl 6 N, puis extrait au chloroforme (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄ anhydre. Après filtration, le filtrat est évaporé à siccité et le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile directement engagée dans l'étape suivante.

Stade B : 4-cyclopropyl-7-méthoxy-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

35

[0321] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 216-219 °C

Stade C : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthoxy-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

40

[0322] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 154-156 °C

EXEMPLE 85 : 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

45

[0323] Une solution du composé de l'Exemple 84 (50 mg) dans le chloroforme (3 mL) est refroidie sur bain de glace, puis additionnée de tribromure de bore (0,15 mL). Après 20 heures d'agitation, le milieu est additionné d'eau (5 mL), puis concentré sous dépression, et ensuite extrait par l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄ anhydre. Après filtration, le filtrat est évaporé à siccité et le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle (1 mL) puis additionné d'hexane (5 mL). Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'hexane et séché pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 187-189 °C

EXEMPLE 86 : 6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthoxy-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

55

[0324] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A, B et C de l'Exemple 84 en utilisant comme produit de départ le 2-amino-4-chloro-5-méthoxybenzènesulfonamide à la place du 2-amino-5-méthoxybenzènesulfonamide.

Point de fusion : 188-190 °C

EXEMPLE 87 : 6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

5 [0325] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 85 en utilisant comme produit de départ le composé de l'Exemple 86 à la place du composé de l'Exemple 84.

Point de fusion : 213-214 °C

EXEMPLE 88 : 6,7-dichloro-4-cyclopropylméthyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

10 Stade A : 6,7-dichloro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0326] Le produit attendu est obtenu à partir de la 2-amino-4,5-dichlorobenzènesulfonamide selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 60.

15 Point de fusion : 237-240 °C

Stade B : 6,7-dichloro-4-cyclopropylméthyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0327] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 60.

20 Point de fusion : 192-195 °C

Stade C : 6,7-dichloro-4-cyclopropylméthyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0328] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade C de l'Exemple 60.

25 Point de fusion : 171-173 °C

EXEMPLE 89 : 5-chloro-4-cyclopropyl-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

30 Stade A : 3-chloro-2,6-difluorobenzènesulfonamide

[0329] Le produit attendu est obtenu à partir de la 3-chloro-2,6-difluoroaniline selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 1.

Point de fusion : 144-146 °C

35 Stade B : 3-chloro-2-cyclopropylamino-6-fluorobenzènesulfonamide

[0330] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 1.

40 Stade C : 5-chloro-4-cyclopropyl-8-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0331] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit (temps de chauffe de 4 heures à 130 °C) dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 201-204 °C

45 Stade D : 5-chloro-4-cyclopropyl-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde

[0332] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 171-174 °C

50 **EXEMPLE 90 : 4-cyclopropyl-6,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde**

[0333] Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A, B et C de l'Exemple 84 en utilisant comme produit de départ le 2-amino-4,5-difluoro benzènesulfonamide à la place du 2-amino-5-méthoxybenzènesulfonamide.

55 Point de fusion : 146-148 °C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de l'effet des produits sur le courant ionique induit par l'AMPA sur des cultures primaires de neurones de rat.

5 [0334] Le test consiste en la mesure *in vitro*, par fluorescence, de la dépolarisation membranaire induite sur des neurones embryonnaires de rat en culture, par l'action conjointe de l'AMPA et du produit testé, en comparaison à l'action de l'AMPA seul. Les cellules du cerveau sont mises en culture et maintenues dans un incubateur de culture cellulaire pendant 18 jours. Après incubation, le milieu de culture est retiré et remplacé par du milieu de chargement en sonde de fluorescence pour mesure du potentiel membranaire (20 µl ; kit de potentiel de membrane de Molecular Devices) et laissées à température ambiante pendant 1 heure. La fluorescence de base des puits est lue (appareil FDSS de Hamamatsu), puis l'AMPA est injecté sur les cellules (20 µl ; gamme de concentration de 3 à 100 µM) et l'action de l'AMPA est mesurée en cinétique. Le produit testé est ensuite introduit dans les puits (20 µl; en gamme de concentration, croisée avec celle de l'AMPA) et l'action du produit est mesurée en cinétique. A l'issue de chacune des 2 périodes de mesure en cinétique, la valeur retenue pour chaque puits est la moyenne de la lecture sur les 15 dernières secondes de la période. On représente les courbes d'effet de l'AMPA aux différentes concentrations de produit. Pour chaque concentration de produit, la valeur retenue est l'aire sous la courbe d'AMPA à cette concentration et l' EC_{2X} , concentration de produit qui double le potentiel membranaire induit par l'AMPA, est calculée.

10 [0335] Les composés de l'invention potentialisent fortement les effets excitateurs de l'AMPA comme le montre le tableau ci-dessous pour quelques exemples de composés de la présente invention :

	EC_{2X} (µM)
25	Exemple 1 1,0
	Exemple 2 5,0
30	Exemple 21 2,0
	Exemple 34 1,8
	Exemple 37 4,4
	Exemple 39 4,8
	Exemple 62 0,8

EXEMPLE B : Reconnaissance d'objet chez la souris CD1

35 [0336] Le test de reconnaissance d'objet (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) est basé sur l'activité exploratoire spontanée de l'animal et possède les caractéristiques de la mémoire épisodique chez l'Homme. Sensible au vieillissement (Eur. J. Pharm. 1997, 325, 173-180), ainsi qu'aux dysfonctionnements cholinergiques (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), ce test de mémoire est fondé sur l'exploration différentielle de 2 objets de forme assez similaire, l'un familier, l'autre nouveau. La procédure expérimentale, adaptée à la souris CD1, comporte 3 phases qui se déroulent dans la même enceinte expérimentale. Pendant la 1^{ère} phase qui dure 40 minutes, les souris sont habituées à l'environnement. Pendant la 2^e phase, qui a lieu le lendemain, un objet est placé dans l'enceinte et la souris est libre de l'explorer. Lorsque cette exploration atteint une durée de 20 secondes, la souris est retirée de l'enceinte. Au cours de la 3^e phase (5 minutes), 24 heures plus tard, le même objet est présenté (il acquiert le statut d'objet « familier »), ainsi qu'un nouvel objet. La durée d'exploration, exprimée en secondes, de chacun des deux objets, est chronométrée. Les animaux témoins, ayant reçu préalablement le véhicule par voie orale 60 minutes avant chacune des 3 phases, explorent pendant une durée équivalente l'objet « familier » et l'objet « nouveau », ce qui signifie l'oubli de l'objet déjà présent. Les animaux ayant reçu un composé facilitateur mnémocognitif, explorent de façon préférentielle l'objet nouveau, ce qui signifie le maintien du souvenir de l'objet déjà présent.

40 [0337] Les résultats obtenus avec les composés de la présente invention montrent une exploration significativement plus importante de l'objet nouveau par rapport à l'objet familier aux doses de 1 et 3 mg/kg, PO, en doublant voire triplant la durée d'exploration, ce qui indique que les composés de l'invention améliorent la mémorisation de façon importante.

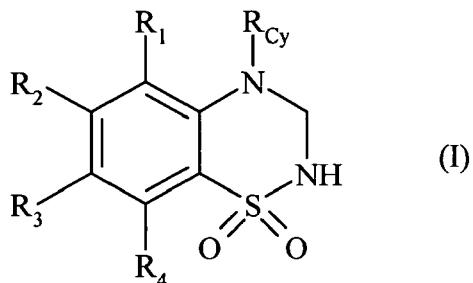
45 [0338] Par exemple, la différence d'exploration des deux objets au cours de la 3^e phase est comprise entre 5 et 10 secondes après administration du composé de l'Exemple 1 alors qu'elle est inférieure à 3 secondes après administration du véhicule.

EXEMPLE C : Composition pharmaceutique**[0339]**

5	Formule de préparation pour 1000 comprimé dosée à 10mg en 6,7mg en 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde (Exemple 1)	10g
	Hydroxypropylcellulose	2g
	Amidon de blé	10g
10	Lactose	100g
	Stéarate de magnésium	3g
	Talc	3g

15 Revendications

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

> R_{Cy} représente :

35 ■ un groupement cycloalkyle (C₃-C₈) non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; et amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;

40 ■ ou un groupement cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur la partie cyclique par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; et amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;

45 > R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement nitro ; cyano ; hydroxy ; thio ; alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; cyanoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; hydroxylkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aryloxycarbonyle ; acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou par un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylaminocarbonyle ; ou alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; leurs énantiomères et leurs diastéréoisomères lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, on entend par « aryle », le groupement phényle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements,

identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; et amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

- 5 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisés en ce que** R_{Cy} représente un groupement cycloalkyle (C_3 - C_8).
- 10 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, **caractérisés en ce que** R_{Cy} représente un groupement cyclopropyle.
- 15 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisés en ce que** R_{Cy} représente un groupement cycloalkyle (C_3 - C_8) alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.
- 20 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 4, **caractérisés en ce que** R_{Cy} représente un groupement cyclopropylméthyle.
- 25 6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, **caractérisés en ce que** R_1 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.
- 30 7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, **caractérisés en ce que** R_2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement méthyle, un groupement cyano ou un groupement carboxy.
- 35 8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, **caractérisés en ce que** R_3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupement méthyle.
- 40 9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, **caractérisés en ce que** R_4 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.
- 45 10. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, **caractérisés en ce que** deux des groupements R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont différents d'un atome d'hydrogène.
- 50 11. Composés de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisés en ce que** deux des groupements R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'halogène et R_{Cy} représente un groupement cyclopropyle.
- 55 12. Composés de formule (I) selon la revendication 1, qui sont le :
- 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 4-cyclopropyl-5-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 8-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 6-fluoro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 4-cyclopropyl-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 8-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 6-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - le 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-7-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - le 6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - le 4-cyclopropyl-3,4-dihydro-6-iodo-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 - le 6,7-dichloro-4-(1-méthyl)cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;

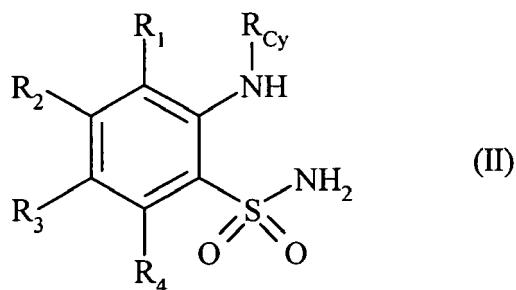
- le 4-cyclopropylméthyl-7-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 • le 6-carboxy-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 • le 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 • le 8-bromo-6-cyano-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde ;
 • le 7-bromo-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde,
 ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

10

15

20



dans laquelle R_{Cy} , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1,
 que l'on cyclise en présence d'un composé de formule (III) :

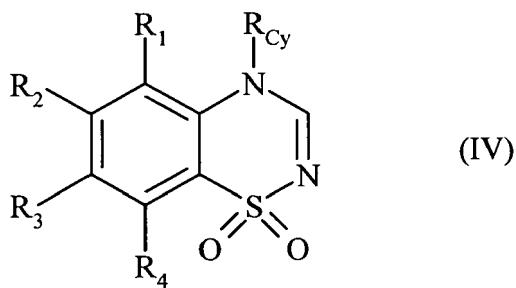
25



30

35

40



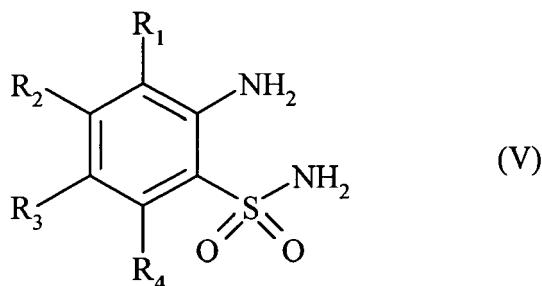
dans laquelle R_{Cy} , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,
 que l'on met en réaction avec un agent réducteur, pour conduire au composé de formule (I),
 une variante dans la préparation des composés de formule (I) consistant, après réalisation de l'étape de réduction
 du composé de formule (IV), en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième
 temps, les substituants du noyau benzénique,
 composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme,
 si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare
 éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

45
 50
 55
 55

14. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (V) :

5

10



(V)

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1,
que l'on cyclise en présence d'un composé de formule (III) :

15

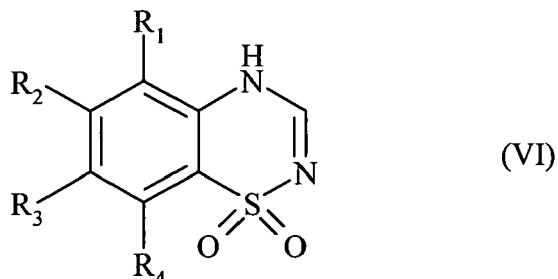


20

dans laquelle R₅ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
pour conduire au composé de formule (VI) :

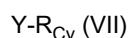
25

30



35

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,
que l'on met en réaction avec un composé de formule (VII) :

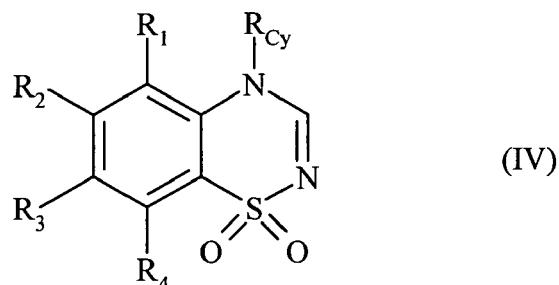


40

dans laquelle R_{Cy} est tel que défini précédemment et Y représente un groupement partant choisi parmi les atomes
d'iode, de brome et les groupements tosylate, mésylate et triflate pour conduire au composé de formule (IV),

45

50



55

dans laquelle R_{Cy}, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,
que l'on met en réaction avec un agent réducteur, pour conduire au composé de formule (I),

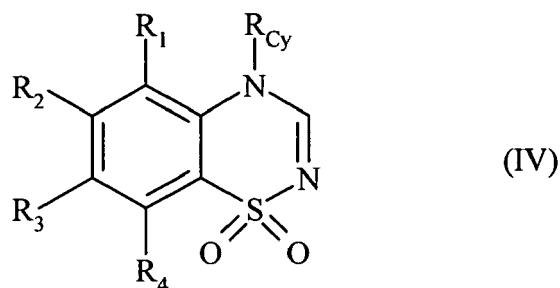
une variante dans la préparation des composés de formule (I) consistant, après réalisation de l'étape de réduction du composé de formule (IV), en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps, les substituants du noyau benzénique,
5 composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

15. Composés de formule (IV) selon les revendications 13 ou 14 :

10

15

20



dans laquelle R_{Cy}, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1,
caractérisés en ce qu'ils sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

25. 16. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

30. 17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles en tant que modulateurs du récepteur AMPA.

35. 18. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurodégénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la maladie de Korsakoff, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux démences frontales et sous-corticales, aux séquelles de l'ischémie et aux séquelles de l'épilepsie.

40. 19. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la fabrication de médicaments utiles en tant que modulateurs du récepteur AMPA.

45. 20. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurodégénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la maladie de Korsakoff, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux démences frontales et sous-corticales, aux séquelles de l'ischémie et aux séquelles de l'épilepsie.

50

55



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 09 29 0547

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
A	WHITEHEAD, CALVERT W. ET AL: "Diuretics. VI. 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-dioxides substituted at 2,3,4- and 7-N-sulfamoyl positions" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 27, 951-6 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1962, XP002515880 * tableaux II,III *	1-20	INV. C07D285/28 A61K31/549 A61P25/00
A	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WHEATLEY, DAVID ET AL: "Hypertension. Results of treatment [with various drugs]" XP002515882 extrait de STN Database accession no. 1964:12490 * abrégé * & PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE , 56(5), 400-6 CODEN: PRSMA4; ISSN: 0035-9157, 1963,	1-20	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
A	PHILLIPS, DEAN ET AL: "5'-Alkyl-benzothiadiazides: A New Subgroup of AMPA Receptor Modulators with Improved Affinity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY , 10(5), 1229-1248 CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, 2002, XP002515881 * le document en entier *	1-20	C07D
A	WO 03/031422 A (NEUROSEARCH AS [DK]; GOULIAEV ALEX HAAHR [DK]; LARSEN MOGENS [DK]; VAR) 17 avril 2003 (2003-04-17) * page 12, ligne 27 - page 14, ligne 35; revendications; figure 1; exemples 5-16 *	1-20	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
2	Lieu de la recherche Munich	Date d'achèvement de la recherche 29 septembre 2009	Examinateur Gavriliu, Daniela
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 09 29 0547

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

29-09-2009

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03031422	A 17-04-2003	CA 2458388 A1 CN 1564817 A 12-01-2005 EP 1436270 A1 14-07-2004 JP 2005508352 T 31-03-2005 MX PA04003297 A 23-07-2004 NZ 531511 A 27-01-2006 US 2004242571 A1 02-12-2004	17-04-2003

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- EP 692484 A [0006]
- WO 9942456 A [0006]

Littérature non-brevet citée dans la description

- d'Alzheimer. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1992, vol. 16, 13-24 [0002]
- *Progress in Neurobiology*, 1992, vol. 39, 517-545 [0002]
- *Molecular Neuropharmacology*, 1992, vol. 2, 15-31 [0003]
- *J. Neurochemistry*, 1992, vol. 58, 1199-1204 [0004]
- *Synapse*, 1993, vol. 15, 326-329 [0005]
- *Behav. Brain Res.*, 1988, vol. 31, 47-59 [0336]
- *Eur. J. Pharm.*, 1997, vol. 325, 173-180 [0336]
- *Pharm. Biochem. Behav.*, 1996, vol. 53 (2), 277-283 [0336]